**EVALUATION DE LA QUALITE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DISPENSATION DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE (CTA) DANS LE DISTRICT DE BAMAKO, MALI**

Sangaré Eve, Diop Samba, Dembélé Benoît, Diawara Sory I., Diakité Seidina, Doumbia Saibou, Traore Karim, Konaté Drissa, Doumbia Seydou, Traore Sékou Fanta Mady, Diakité Mahamadou*

Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (MRTC), Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS), Université de Bamako, BP 1805, Bamako, Mali

*Auteur correspondant : Dr Mahamadou DIAKITE, MRTC/FMPOS, BP 1805, Bamako, Mali
Téléphone (+223) 76 23 11 91 Fax : (+223) 20 22 49 87, email : mdiakite@icermali.org

**RESUME**

Entre avril et juillet 2008, nous avons mène une étude transversale sur la qualité de la prescription et de la dispensation des Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA) dans le traitement de l'accès palustre simple dans certains centres de santé et les officines ou dépôts de médicaments du district de Bamako. Au total, 52 prescripteurs, 72 dispensateurs et 90 patients ont été inclus. L'étude a consisté à l'interview des sujets. L'enquête a révélé que les CTA constituaient le traitement de première intention du paludisme chez les prescripteurs (75%) et des dispensateurs (78,8%). Cependant, 57,61% des ordonnances contre le paludisme ne contenait pas de CTA. Les CTA recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) étaient connues par 59,7% des dispensateurs et 73,1% des prescripteurs. La majorité des prescripteurs (71,15%) et des dispensateurs (84,72%) étaient favorables aux recommandations du PNLP. Beaucoup de patients (41,30%) ne comprenaient pas du tout la posologie des CTA prescrites. Presque toutes les ordonnances contenant des CTA étaient prescrites en DCI (97,72% ; n = 44). Les prix des CTA ont varié entre 140 et 3 380 FCFA avec une moyenne de 750 FCFA.

D'après les réponses des prescripteurs et des dispensateurs, les CTA constituaient leur premier choix. Cependant, 57,61% des ordonnances contre le paludisme ne contenait pas de CTA. La majorité des prescripteurs (71,15%) et des dispensateurs (84,72%) sont favorables aux recommandations du PNLP. Le coût moyen des ordonnances contenant les CTA était 750 FCFA avec des extrêmes allant de 140 à 3680 FCFA. Une bonne utilisation des CTA s'avère impérative pour garantir leur efficacité et retarder voire éviter l'émergence de la résistance des parasites du paludisme à ces molécules.

**Mots clefs :** paludisme, qualité, CTA, prescription, dispensation, patient.

**SUMMARY**

The increasingly increasing resistance of the parasites of malaria to chloroquine pushed all the African countries almost to adopt the ACTs like treatment of first intention of uncomplicated malaria. However, correct use of the ACTs proves to be imperative to guarantee their effectiveness and to even delay the spread resistant parasites to these molecules. Thus, we have conducted this study in order to assess the quality of the prescription and the dispensation of ACTs in randomly selected health centers across Bamako. Our study was a cross-sectional study conducted between April and July 2008 with interview of patients received in clinic for malaria, a questionnaire was administered to physicians and other health workers who give prescription of antimalarials, and pharmacists and other people working in pharmacy or drugs deposit.

In total, 52 prescribers, 72 dispensers and 92 patients were included. Our study has shown that the ACT constituted the treatment of first choice of malaria within prescribers (75%) and dispensers (78.8%). However, 57.61% of the prescriptions against malaria did not contain any ACTs. The ACTs recommended by the National Malaria Program (NMCP) were known by 59.7% of dispensers and 73.1% of prescribers. The majority of the prescribers (71.15%) and of the dispensers (84.72%) were favorable to the NMCP's recommendations. Many patients (41.30%) did not understand at all the dose of the prescribed ACTs. Almost all of the prescription containing ACT was a generic drug prescribed (97.72%; n = 44). The prices of the ACTs varied between 140 and 3,380 FCFA with an average of 750 FCFA.

According to prescribers and dispensers, the ACT constitutes their first choice (75% of prescribers and 78.8% of the dispensers). However, 57.61% of the prescriptions against malaria did not contain any ACTs. The majority of prescribers (71.15%) and dispensers (84.72%) were favorable to the NMCP's recommendations of malaria treatment in Mali. The average cost of prescriptions containing ACT was 750 FCFA with the extreme ones going from 140 to 3,680 FCFA.

**Key words:** Malaria, ACT, dispenser, prescriber, patient.

**INTRODUCTION**

La lutte antipaludique nécessite une approche intégrée comprenant la prévention, notamment la lutte antivectorielle, et le traitement par des antipaludiques efficaces. La prise en charge de la maladie par un diagnostic précoce et un traitement prompt est capitale en matière de lutte antipaludique. La prise en charge efficiente de la maladie nécessite des services sanitaires disponibles partout où le paludisme existe [1]. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes, groupes pour lesquels, dans la plupart des régions du monde, le paludisme a les effets les plus graves, doivent faire l'objet de mesures particulières. La découverte et la mise au point des dérivés de l'artémisinine en Chine et leur évaluation en Asie du sud-est et dans d'autres régions, ont fourni une nouvelle classe d'antipaludiques très efficaces. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont désormais considérées comme le meilleur traitement du paludisme simple à *P. falciparum* [2].

Depuis quelques années, il a été constaté une résistance accrue des parasites aux antipaludiques antérieurement utilisés tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyrimethamine (SP) et l'augmentation parallèle de la morbidité et de la mortalité. L'apparition de la résistance semble être la conséquence de la mauvaise utilisation des antipaludiques. Dans les pays africains, non seulement le secteur sanitaire n'a pas la capacité de délivrer correctement les antipaludiques efficaces et fiables, mais aussi la majorité des cas de paludisme sont traités en dehors des services officiels de santé [3]. Ainsi, plus de 80% des individus traitent par automédication leur paludisme sans faire référence à un professionnel de la santé et les signes cliniques seuls sont très souvent utilisés dans les formations sanitaires, lesquels manquent de laboratoires qualifiés pour le diagnostic du paludisme [4].

Les discussion sur l'introduction des CTA en Afrique ont surtout porté sur leur coût et leur durabilité et leur efficacité n'a jamais été mise en doute [5]; [6-8]). Cependant, des inquiétudes substantielles sur le traitement à base de CTA demeurent suite aux rapports fréquents d'effets indésirables avec l'artésunate-amodiaquine et d'une mauvaise couverture médiatique sur la sécurité de cette association [9] ; [10]. Premièrement, est-ce que une utilisation répétée des dérivés de l'artémisinine pourrait causer la toxicité similaire à celle observée dans les modèles animaux [11] ? Par exemple, la neurotoxicité du cerveau avec la chromatolyse a été observée chez les rats après des doses parentérales élevées et répétées de l'artémisinine ; et la dihydroartémisinine entraine un dommage des érythrocytes primaires durant l'hématopoïèse aussi bien que des anomalies embryonnaires et les résorptions surviennent chez les rats si le médicament a été administré durant une courte période au moment de la conception. Ces points doivent être évalués chez les enfants et les femmes enceintes, les groupes cibles qui sont les plus infectés et reçoivent ainsi de nombreux traitement. Deuxièment, est-ce que la résistance (inévitable, [12]) pourrait survenir, et comment cela peut-être retardée ? Les données cliniques indiquent que l'échec thérapeutique aux CTA peut résulter de la résistance des parasites au médicament partenaire.

L'avènement du fonds mondial et de l'initiative présidentielle américaine sur le paludisme ont permis a beaucoup de pays africains dont le Mali d'être capables de changer la monothérapie avec la chloroquine et le SP aux dérivés de l'artémisinine. Traduire cette volonté en pratique et assurer que les CTA touchent la majorité des enfants et femmes enceintes infectés par le *Plasmodium* s'est révélée très stimulant. Avant l'introduction des CTA, il était déjà connu que la majorité des groupes cibles du paludisme ne recevait aucun antipaludique [1]. Substituer les CTA aux antipaludiques de première intention existants, même si très efficaces, était dès lors susceptible d'avoir un impact limité, bien qu'un impact limité soit meilleurs au néant. Dans cette lancée mondiale et nationale, il est important de penser sur comment améliorer la prescription et la délivrance de ces médicaments. Il en est

de même de bien connaître les comportements, pratiques et connaissance des acteurs sachant bien qu'une mauvaise utilisation des CTA pourrait conduire non seulement à une non-adhérence au schéma thérapeutique, mais aussi à une résistance éventuelle.

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques de prescription et de dispensation des CTA dans le district de Bamako avant l'implémentation prévue des études prospectives sur la pharmacovigilance au Mali. Nos objectifs étaient de (i) déterminer la fréquence de prescription et de dispensation des différents CTA (générique et spécialité) dans le district de Bamako ; (ii) d'évaluer le comportement, les attitudes et la pratique des professionnels de santé vis-à-vis de la politique nationale d'utilisation des CTA dans le district de Bamako ; et (iii) de déterminer le coût moyen d'une ordonnance de CTA dans le district de Bamako

**MATERIEL ET METHODES**

**Cadre et lieu d'étude**

L'étude a eu lieu dans le district de Bamako. Bamako est la capitale du Mali et s'étend sur une superficie de 239 km², et est composé de six communes. De par sa position géographique en latitude (12° ; 40°), Bamako beigne dans un climat soudano - sahélien avec une saison sèche allant de novembre a juin et une saison pluvieuse de juillet à octobre. La température moyenne annuelle est de 21°C en saison froide et 39,2°C en saison chaude alors que la pluviométrie moyenne annuelle se situe a environ à 1100 mm d'eau par an d'où la ville de Bamako est située en zone de savane [13].

**Population d'étude et échantillonnage**

Les sujets enquêtés étaient essentiellement des patients (hommes et femmes) venus en consultation médicale ou les accompagnants des patients, le personnel des officines visitées, le personnel sanitaire des centres de santés visités. Notre étude était transversale où tous les sujets disponibles et volontaires pendant notre passage ont été inclus. Les centres de santé, les officines de pharmacie et les dépôts pharmaceutiques ont été tires au hasard a partir de la liste des centres sociosanitaires ainsi que des officines de pharmacie exerçant dans le district de Bamako. Au moins, un centre de santé et une pharmacie ont été visités dans chacune des 6 communes du district de Bamako.

Notre étude était transversale où tous les sujets disponibles et volontaires pendant notre passage ont été inclus. Le choix des centres de santé et des pharmacies était aléatoire et ont été tirés au hasard. Au moins, un centre de santé et une pharmacie ont été visités dans chacune des 6 communes du district de Bamako. Dans toutes les structures visitées, nous avons obtenu l'autorisation des chefs hiérarchiques avant d'entamer notre enquête.

**Méthode de collette et d'analyse des données**

Les enquêtes ont été réalisées au sein des centres de santé et des pharmacies de Bamako. Les centres de santé visités étaient les CSCOM, les centres de références et les hôpitaux nationaux. Les pharmacies visitées étaient les établissements privés et les dépôts de médicament des CSCOM et des centres de santé de références.

Les enquêtes auprès des prescripteurs : les personnes enquêtées ont été définies par le chef de la structure spécifiquement dans les CSCOM et dans les centres de santé de références. Tous les enquêtés ont rempli personnellement leur fiche et au moment de la collecte, nous avons vérifié si des questions étaient répondues ou mal comprises par l'enquêté pour lui donner encore plus d'explications.

Les enquêtes auprès des patients : les personnes enquêtées étaient celles en possession d'une ordonnance achetée et contenant un traitement antipaludique. Nous leur avons posé les questions en bambara et vérifié leur ordonnance pour recopier les produits qui s'y trouvaient dessus. Pour avoir le maximum de personnes, nous avons pris place à coté de la pharmacie du centre de santé.

Les enquêtes auprès des dispensateurs : Les personnes enquêtées étaient celles qui exerçaient dans une officine et/ou dans un dépôt de médicaments d'un centre de santé. Les fiches d'enquête étaient remises aux agents présents. Certains ont rempli eux-mêmes les fiches d'enquêtes et certains ont préféré que nous leur administrions nous-mêmes le questionnaire en portant leurs réponses sur les fiches.

**Considérations éthiques et déontologiques**

Dans toutes les structures visitées, nous avons obtenu l'autorisation des responsables des services avant d'initier notre enquête. Le responsable du centre de santé choisissait lui-même les prescripteurs et les dispensateurs de son centre et leurs remettait les fiches d'enquête. En accord avec le gérant du dépôt de médicament nous nous installions à l'écart pour recevoir les patients qu'il envoyait après

les avoir servi. Dans les officines privées et les cliniques privées, nous avons remis les fiches d'enquêtes aux agents présents. Après lecture ils choisissaient de remplir eux même ou demandaient que nous portion leurs réponses.

**Variables mesurées**

Elles ont été, essentiellement, les fréquences de prescription et de dispensation des CTA, la compréhension de l'ordonnance, l'avis sur les directives de la politique nationale de lutte contre le paludisme, l'évaluation de la connaissance des prescripteurs et des dispensateurs sur les CTA, le coût moyen d'une ordonnance antipaludique, la prescription des CTA en DCI et/ou en spécialité. Nous avons considéré comme patients, tous les sujets venus en consultation et ayant à leur possession une ordonnance qui traite du paludisme. Nous avons aussi considéré comme dispensateurs, tous les sujets officiant dans une pharmacie que ce soit une pharmacie d'un CSCOM, d'un centre de santé de référence, d'un hôpital et d'une officine de pharmacie. Enfin, nous avons considéré comme prescripteurs, tous les sujets habilités à prescrire une ordonnance au Mali (médecins, sages-femmes, infirmiers) que ce soit dans un CSCOM, un centre de santé de référence, un hôpital et une clinique privée.

**Gestion et analyse des données**

Les données ont été saisies et analyse avec le logiciel SPSS version 12.0 tandis que les graphiques ont été réalisés sur Excel et *Graphic path « Prism »*.

**RESULTAT**

Au total, nous avons interviewé 52 prescripteurs, 72 dispensateurs, 92 patients et 90 ordonnances. Le sexe ratio était de 1,27 chez les prescripteurs et 1,04 chez les dispensateurs en faveur des hommes. La majorité des prescripteurs provenait des centres de santé communautaires (63%, n = 52) alors que 2% d'eux travaillaient dans les centres de santé de référence. La plupart des dispensateurs provenaient des officines (72,2%, n = 72) tandis que 1,4% provenait des hôpitaux. La majorité des ordonnances antipaludiques (51,1%, n = 90) ne contenaient pas de CTA (tableau 1). Les dispensateurs (75%) et les prescripteurs (78,8%) disaient que les CTA constituaient leur premier choix parmi les antipaludiques (tableau 2).Quatre vingt huit virgule quarante six pourcent (88,46%, n = 52) des prescripteurs et 88,89% (n = 72) des dispensateurs disaient prescrire les CTA en générique. La majorité des dispensateurs (80,56%, n = 72) et des prescripteurs (71,15%, n = 52) trouvaient bonne les lignes directrices nationales pour le contrôle du paludisme au Mali. Les CTA recommandées par le PNLP étaient connues par 59,70% des dispensateurs contre 73,10% des prescripteurs (tableau 3). Les CTA recommandées par le PNLP étaient conseillés par 62,50% des dispensateurs et prescrits par 73,08% des prescripteurs. Le pourcentage de patient affirmant avoir compris la posologie des CTA était de 46,74% alors que 41,30% affirmaient n'avoir pas du tout compris la posologie des CTA. Le coût moyen de l'ordonnance de CTA était de 750F (140 FCFA-3 380 FCFA ; figure 1).

Les prescripteurs étaient constitués en majorité de médecin (42,3%), suivis par les infirmiers (38,5%) et les sages-femmes 1(9,2%). Les pharmaciens constituaient 29,2% des dispensateurs précédés par les infirmiers (34,7%) et les sages-femmes (13,9% ; figure 14).

**Tableau 1 :** Fréquence de prescription des antipaludiques selon les ordonnances des patients

| Antipaludique | Proportion |
|---|---|
| Amodiaquine seule | 7 (7,8) |
| Combinaison à base d'artémisinine (CTA) | 37 (41,1) |
| Quinimax® + amodiaquine | 1 (1,1) |
| Quinimax® + SP | 1 (1,1) |
| Quinine seule | 35 (38,04) |
| Quinine + amodiaquine | 2 (2,17) |
| Quinine + CTA | 7 (7,61) |

**Tableau 2 :** Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon l'inclusion des CTA parmi les trois premiers choix d'antipaludiques

| | Dispensateur | Prescripteur |
|---|---|---|
| Réponses | Fréquence (%) | Fréquence (%) |
| Oui | 54 (75) | 41 (78,8) |
| Non | 18 (25) | 11 (21,2) |
| Total | 72 (100) | 52 (100) |

**Tableau 3 :** Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la connaissance des CTA recommandées par le PNLP

| | Dispensateurs | Prescripteur |
|---|---|---|
| Réponse | Fréquence (%) | Fréquence (%) |
| Oui | 43 (59,7) | 38 (73,1) |
| Non | 29 (40,3) | 14 (26,9) |
| Total | 72 (100) | 52 (100) |

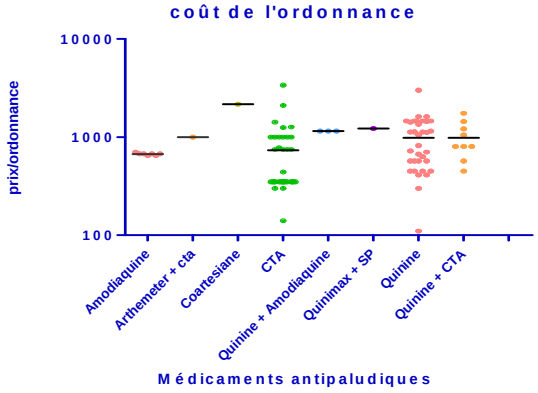


**Figure 1 :** Répartition du coût moyen d'une ordonnance selon les antipaludique

**DISCUSSION**

Le but de notre étude était de décrire les caractéristiques de prescription et de dispensation des CTA dans le district de Bamako. La majorité des prescripteurs et des patients enquêtés provenait des CSCOM (63,5%, N=52) et la majorité des dispensateurs enquêtés provenait des officines privées (72,2%, N=72). Le fait d'obtenir la majorité des prescripteurs et des patients dans les CSCOM s'expliquerait par leur grand nombre (58 CSCOM dans le seul district de Bamako), leur facilité d'accès et aussi leur enthousiaste à participer à l'étude. Le fait aussi d'obtenir la majorité des dispensateurs dans les officines privées (72,2%, n=72) s'expliquerait par le nombre élevé de sujets employé dans une officine comparée à un dépôt de pharmacie dans un CSCOM. Dans les hôpitaux et les centres de santés de référence, il fallait passer par plusieurs chefs hiérarchiques qui devaient donner leur accord avant l'enquête ; ceci a constitué un handicap car les responsables n'étaient pas toujours disponibles pour nous recevoir. En plus, le nombre d'hôpital et de centre de santé de référence est faible à Bamako comparés aux CSCOM.

Kleinschmidt et al. [14] ont décrit un progrès réel dans le contrôle du paludisme dans l'ile de Bioko en Guinée Equatoriale sur une période de 4 ans. Ils ont démontrés qu'entre 2004 et 2008 avec un taux de couverture des ménages par deux fois de pulvérisation intradomiciliaire (PID ; 80% des ménages tous les 6 mois), l'introduction des CTA, l'utilisation du traitement intermittent chez les femmes enceintes (artésunate + sulfadoxine-pyrimethamine) et l'utilisation à grande échelle de support imprégnés d'insecticides distribués de maison à maison (moustiquaires, rideaux ; taux d'utilisation de 73% et non juste leur possession), une formation à tous les stades des professionnels de santé (médecins et infirmiers), le diagnostic et le traitement gratuits pour tous les sujets de moins de 15 ans, ont eu un grand impact sur l'infection palustre, les accès fébriles palustres et la mortalité dans la population. En plus, la prévalence de l'infection chez les enfants de 2-5 ans a diminué de 57% à 18%; la prévalence de la fièvre lors des 4 dernières semaines était diminuée de ~56% à 6,3% ; le traitement avec les CTA a diminué de ~62% ; le taux d'anémie (taux hémoglobine < 8 mg/dl) chez les enfants de 2-5 ans a diminué de ~87% à 2%. Ce progrès semble avoir contribué substantiellement à la réduction de toutes les causes de mortalités de 152 à 55 décès pour 1 000 naissances vivantes (soit une diminution de ~64%) et la diminution survenait rapidement parallèlement à l'implémentation de l'intervention. Cette intervention a été soutenue suffisamment par les compagnies privées pétrolières qui ont investi plus de 15,8 millions de dollars américain [15].

De telle intervention démontre clairement que l'intégration de diverses méthodes de luttes contre le paludisme associée à une meilleure formation du personnel médical peut avoir un grand impact sur les indicateurs de morbidité et de mortalité liées à l'infection palustre. Elle réduit la population vectorielle et leur potentiel de transmission, diminue le taux d'infection et de maladie et sauve des vies humaines. Ceci est consistant avec les essais contrôlés dans certaines interventions [16-19] et avec des rapports croissants d'autres programmes [20-22] et peut-être remarquables mais non surprenant en rétrospectif, ces bénéfices semblent augmenter presque immédiatement après l'introduction de l'intervention à grande couverture.

Une meilleure utilisation des CTA a le potentiel de réduire considérablement la mortalité et la morbidité palustre. Le défit majeur maintenant est que ces médicaments puissent être disponibles pour les groupes cibles (enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes). L'évidence actuelle suggère que la plupart de ceux qui ont besoins des antipaludiques ne les reçoivent pas. Simultanément, une grande proportion des individus qui n'avaient pas le paludisme sont traités avec les CTA [1]. Les contraintes financières et autres signifient que dans plusieurs pays, la majorité de ceux infectés par le *Plasmodium*, particulièrement les pauvres, n'ont pas accès aux structures formelles sanitaires, donc, la fourniture d'un traitement gratuit via ce secteur n'aura qu'un impact limité. Le cout élevé des CTA entraine aussi la présence sur le marché de faux médicaments peu chers mais dont la conséquence immédiate est la progression de la maladie vers les formes graves et compliquées et probablement la mort [23]. L'introduction du traitement gratuit avec les CTA dans le secteur public malien et dans d'autres pays africain a eu un impact majeur sur le plan de santé publique [1, 24, 25]). Mais cela ne pourrait être réalisée que si les pratiques de prescription sont conformes aux recommandations des directives officielles sur le traitement antipalustre. Il est essentiel que la prescription, la fourniture, la délivrance et la supervision des CTA soient coordonnés ensemble pour assurer une gestion appropriée des cas de paludisme [26, 27]. Par exemple, une étude réalisée en Gambie démontrait que les patients âgés étaient plus susceptibles d'opter pour l'automédication ou sans traitement alors que la durée de la maladie ou la sévérité de la fièvre étaient les facteurs clés pour aller dans un centre de santé [28].

Les CTA étaient prescrits à égale importance que la Quinine (tableau 1). Quand nous considérons toutes les ordonnances contenant des CTA en association ou pas avec autres antipaludiques leur fréquence de prescription serait de 41,1% (37/90). Ce qui nous fait dire que dans la pratique, les CTA ne constituaient pas l'antipaludique de premier choix des prescripteurs, tous les autres antipaludiques ont été prescrits sauf la chloroquine. La fréquence de prescription des CTA au Mali restent beaucoup plus élevée que celle observée au Nigeria en 2003 par Martin Meremikwu qui avait trouve 3% (n=665). Au Kenya, une étude trouvait que la non-adhérence à la prescription des CTA était liée à l'insuffisance d'approvisionnement et au coût [29].

Une récente étude ghanéenne a démontré que l'utilisation des CTA dans le traitement du paludisme ne dépasse pas 50% des cas [30]. Ce phénomène semble être expliqué par le rapport initial des perceptions néfastes sur la sécurité associés à l'utilisation de l'artésunate plus amodiaquine et la disponibilité d'un large éventail de traitement alternatif en plus du fait que les patients doivent payer la consultation pour avoir des médicaments gratuits [31]. Cependant, 33,1% des patients recevaient les dérivés de l'artémisinine en monothérapie, un régime non recommandé ni par l'OMS depuis janvier 2006, ni par le gouvernement ghanéen due à la possible survenue de résistance à cette classe d'antipaludiques à cause de leur demi-vie courte. Les raisons peuvent inclure le manque de disponibilité des CTA ou les réserves sur sa sécurité d'emploi par le personnel médical après les couvertures par les media d'effets secondaires graves liés à l'amodiaquine [30]. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de cas de monothérapie à un dérivé de l'artémisinine conformément aux recommandations du PLNP au Mali.

Le besoin d'éduquer le personnel sanitaire d'arrêter la monothérapie avec les dérivés de l'artémisinine est évident et urgent [32]. Seulement, 3/52 prescripteurs et 5/72 dispensateurs avaient reçu une formation sur les CTA à Bamako. Malgré cet état de fait, 73,1% (38/52) des prescripteurs et 59,7% (43/72) des dispensateurs avaient une bonne connaissance des CTA recommandées par le PNLP (tableau 3). Notre étude a démontré que

51,1% des ordonnances sur le traitement du paludisme ne contenaient pas de CTA (tableau 1). Par contre, les CTA prescrits étaient libellés en générique soit 97,7% (43/44) contre une seule prescription de spécialité. Ceci nous fait dire que les ordonnances antipaludiques livrées dans nos centres de santé sont presque toutes en générique et par conséquent rendait abordable le cout d'achat de ces médicaments.

Le coût moyen d'une ordonnance antipaludique contenant les CTA était de 750 FCFA (figure 1). L'ordonnance antipaludique vue de façon générale, l'amodiaquine a été l'antipaludique le moins cher 650 FCFA suivi des CTA 750 FCFA, et la quinine 1050 FCFA. Mais les ordonnances prise une à une, la quinine a été l'antipaludique le moins cher 110 FCFA (de 110 FCFA à 3000 FCFA), et les CTA ont été l'antipaludique le plus cher 3 380 FCFA (de 140 à 3380 FCFA). La pauvreté a été évoquée comme le facteur principal qui limitait en fait la prescription des antipaludiques 51,4% (27/52) des prescripteurs et 51,4% (37/72) des dispensateurs. Cependant, 31,9% (23/72) des dispensateurs et 30,4% (16/52) des prescripteurs ne trouvait pas de facteurs limitant la prescription des antipaludiques parce qu'il ya beaucoup d'antipaludique et pour toutes les bourses.

Cette situation peut-être différent en milieu rural où il y a moins de choix d'antipaludiques et ou les CTA disponibles dans les centres de santé publique sont ceux recommandés par le PNLP (artéméther-luméfantrine et artésunate-amodiaquine ; [33]). Au vu de ces résultats, nous avons constaté que certains dispensateurs avouaient ne pas connaître les CTA du PNLP mais ils les utilisaient dans les trois premiers choix d'antipaludique. Au Mali où seulement 5/52 prescripteurs ont été formés comparer au Kenya [26] où tous les prescripteurs enquêtés étaient formés (n = 36) la prescription ne répondait pas au manuel de traitement recommandé et ce fait serait dû au message fourni lors de leur formation. Plus de la moitié des patients n'avaient soit bien compris ou pas du tout compris la posologie des CTA. La confusion dans la compréhension des posologies étaient surtout remarquable quand le sujet avait plus de 2 médicaments sur l'ordonnance, malgré les signes utilisés par les dispensateurs pour les aider.

La diversité de régimes utilisés pour traiter le paludisme à des implications pour le suivi post-thérapeutique (pharmacovigilance) ou la détermination correcte d'un effet indésirable à un médicament spécifique suspect [34]. Ainsi, nous avons observé quelques réalités dans le diagnostic et le traitement de l'accès palustre simple à Bamako :

- Premièrement, le taux élevé du diagnostic présomptif du paludisme, basé sur les directives spécifiques ou non du pays semble être le facteur limitant la prescription des CTA. Un patient avec un diagnostic parasitologique du paludisme a 9 fois plus de chance qu'un patient ayant le diagnostic présomptif d'une prescription des CTA comme premier traitement, suggérant que la confiance du personnel sanitaire en adhérant aux nouvelles thérapies est améliorée par l'accès aux tests de confirmation. Des résultats similaires en Zambie où le traitement de première intention, l'artéméther-luméfantrine était prescrit plus fréquemment aux patients ayant un examen positif de *Plasmodium* au frottis sanguins ou aux tests rapides de diagnostic comparés à ceux ayant un test négatif pourrait supporter ce fait [35]. En général, le taux d'utilisation du diagnostic biologique du paludisme était faible. Ceci suggère la nécessité d'introduire les tests de diagnostic du paludisme dans la pratique de routine en conjonction avec le changement de la politique du traitement du paludisme de la chloroquine aux CTA comme traitement de première intention et de limiter la sur-utilisation des CTA [36] comme observé dans le passé avec la chloroquine, un médicament beaucoup moins cher que les CTA.
- Deuxièmement, il y avait un taux élevé de co-prescription des antibiotiques (39 % des patients recevaient au moins la prescription

d'un antibiotique), laquelle semble être favorisée par différentes stratégies de gestion des maladies fébriles [37]. Dans notre étude, nous n'avons pas spécifiquement mesuré la part des antibiotiques dans le traitement du paludisme. L'utilisation large des antibiotiques a des implications pour leur potentiel élevé d'interaction médicamenteuse et de pharmacovigilance, car les antibiotiques ont une incidence élevée d'effets secondaires tels que le rash cutané et le prurit, lesquels peuvent être attribués aux antipaludiques par les patients ou le personnel sanitaire. Le fait que la monothérapie non-CTA était significativement plus susceptible d'être prescrits avec les antibiotiques (par exemple au Ghana ; [30]) pourrait aussi suggérer que ces patients sont ceux où le prescripteur est moins confident dans le diagnostic vrai du paludisme et prescrit les antipaludiques comme « couverture » d'une infection potentielle ou pour prévenir les infections latentes avant leurs manifestations cliniques. Ceci corrobore avec les résultats de la Tanzanie où les patients ayant un antécédent de toux dans les 48 dernières heures et un frottis sanguin négatif étant prédictif d'aucun traitement antipalustre (opposé à la théorie de prescription d'antipaludiques même en cas de frottis sanguin négatif ; [38]). La décision du risque/bénéfice du clinicien s'il faut ou non co-prescrire peut dépendre des facteurs tels que la présence d'une fièvre mesurable, la capacité du patient à prendre de nombreux médicaments, la probabilité du patient d'être capable de retourner si sa maladie s'aggrave et les traitements antérieurs que le patients a reçus.

**Limites de notre étude**

Le fait qu'une bonne partie de notre population d'étude notamment les prescripteurs et les dispensateurs étaient des intellectuels et comprenaient le sens de notre étude peut apporter un biais systématique dans les réponses données. Nous avons note un nombre de facteurs limitant dans cette étude. Nous n'avons pas pu avoir l'âge des patients et mesurer la probabilité que le groupe d'âge cible de 0-5 ans reçoit le régime correct des CTA recommandés. Une étude au Ghana a démontré que ce groupe recevait toujours la chloroquine et une prescription élevée des antibiotiques [30]. Le recrutement élevé dans les CSCOM reflète l'organigramme des servies de santé au Mali où le patient souffrant de paludisme simple doit être consulté en premier lieu au niveau des CSCOM et des dispensaires et dès lors est le reflet de l'échantillon représentatif de la population souffrant de paludisme suspect à Bamako. L'utilisation des services sanitaires privés de type CSCOM surpasse de loin les services de santé publique, dont la plupart sont spécialisés dans la prise en charge des maladies graves et compliquées.

D'autres informations de base telles que la présence de fièvre à l'examen, infection suspecte concomitante et la prise antérieure des antipaludiques n'ont pas été collectées et ces informations peuvent être très utiles dans la compréhension des régimes thérapeutiques du paludisme. La disponibilité des antipaludiques dans les services n'a pas été aussi inventoriée, mais la rupture de stock est peu probable à cause de la multiplicité des médicaments disponibles dans les officines de pharmacie ou dépôts de médicaments publiques ou privés. Cette étude n'a pas investiguer si la prescription était appropriée à l'âge et/ou au poids. Finalement, le niveau de formation des staffs ou la familiarité avec les directives n'étaient pas évalués comme facteurs potentiels contribuant à la variance de prescription, mais comme la majorité des services étaient les CSCOM ou les services publics dans le seul district de Bamako, et par conséquent, ces staffs pourront avoir une probabilité d'accès à la formation et aux ressources.

En fin, cette étude n'était pas aussi axée sur la qualité intrinsèque des CTA. La sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments sont les trois critères majeurs utilisés par les gouvernements pour réguler le marché

pharmaceutique [37]. La qualité des antipaludiques est spécialement importante et est une des premiers éléments qui est examinée par les organes de régulation publique [39]. En Angleterre, par exemple, bien que l'adultération fût bannie dès 1316 [40], l'efficacité et la sécurité sont devenues un problème en Angleterre et dans d'autres pays développés après la tragédie de la thalidomide à la fin de 1950 [41]. Il y a un besoin urgent de renforcer la surveillance post-marketing des CTA et le système de santé même en Afrique afin d'assurer que les populations ont accès a des antipaludiques surs, efficaces, et de grande qualité et maintenir leur intégrité a travers la chaine de distribution et a travers le renforcement de la législation actuelle et décréter de nouvelles si nécessaire et en fournissant les ressources nécessaires pour assurer cette qualité.

Le 20ème siècle a été marqué par de grandes avancées en matière de santé notamment du développement des sciences biologiques et médicales, de l'industrie chimique et des innovations thérapeutiques. Ces avancées ont favorisé le développement d'une multitude de médicaments avec leurs corollaires à savoir le développement et la production de nouveaux produits, la résistance ou la mutation des germes nécessitant l'utilisation de nouvelles combinaisons thérapeutiques comme dans le cas du paludisme et également la contrefaçon qui prend de l'ampleur sur le plan mondial [12, 42]).

**RÉFÉRENCES**

1. Whitty, C.J., et al., *Deployment of ACT antimalarials for treatment of malaria: challenges and opportunities.* Malar J, 2008. **7 Suppl 1**: p. S7.
2. WHO, *Directives pour le traitement du paludisme (WHO/HTM/MAL/2006_1108)*, ed. WHO. 2006, Geneva: World Health Organization. 282.
3. Olliaro, P., *Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drugs.* Pharmacol Ther, 2001. **89**(2): p. 207-19.
4. Diakité, M., *Paludisme Uptodate* 2008.
5. White, N., *Antimalarial drug resistance and mortality in falciparum malaria.* Trop Med Int Health, 1999. **4**(7): p. 469-70.
6. Mugisha, F., et al., *Examining out-of-pocket expenditure on health care in Nouna, Burkina Faso: implications for health policy.* Trop Med Int Health, 2002. **7**(2): p. 187-96.
7. Arrow, K.J., *Uncertainty and the welfare economics of medical care. 1963.* Bull World Health Organ, 2004. **82**(2): p. 141-9.
8. Whitty, C.J., et al., *Averting a malaria disaster in Africa--where does the buck stop?* Bull World Health Organ, 2004. **82**(5): p. 381-4.
9. White, N.J., *Can amodiaquine be resurrected?* Lancet, 1996. **348**(9036): p. 1184-5.
10. Olliaro, P. and P. Mussano, *Amodiaquine for treating malaria.* Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. CD000016.
11. Longo, M., et al., *In vivo and in vitro investigations of the effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos.* Reprod Toxicol, 2006. **22**(4): p. 797-810.
12. Noedl, H., et al., *Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia.* N Engl J Med, 2008. **359**(24): p. 2619-20.
13. DIALLO, M., *Géographie 5eme année, district de Bamako.* 2003.
14. Kleinschmidt, I., et al., *Marked increase in child survival after four years of intensive malaria control.* Am J Trop Med Hyg, 2009. **80**(6): p. 882-8.
15. Steketee, R.W., *Good news in malaria control... now what?* Am J Trop Med Hyg, 2009. **80**(6): p. 879-80.
16. Lengeler, C., *Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(2): p. CD000363.
17. Molineaux, L. and G. Gramiccia, *The Garki project: research on the epidemiology and control of malaria in the Sudan savanna of West Africa.* 1980, WHO: Geneva.
18. Payne, D., et al., *Impact of control measures on malaria transmission and general mortality.* Bull World Health Organ, 1976. **54**(4): p. 369-77.
19. Bradley, D.J., *Morbidity and mortality at Pare-Taveta, Kenya and Tanzania, 1954-66: the effects of a period of malaria control. Feachem R, Jamison D,*

*eds. Disease and mortality in sub-Saharan Africa.* 1991, Oxford University Press: New York. p. 248-263.
20. Bhattarai, A., et al., *Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar.* PLoS Med, 2007. **4**(11): p. e309.
21. Teklehaimanot, H.D., et al., *Malaria in Sao Tome and principe: on the brink of elimination after three years of effective antimalarial measures.* Am J Trop Med Hyg, 2009. **80**(1): p. 133-40.
22. Otten, M., et al., *Initial evidence of reduction of malaria cases and deaths in Rwanda and Ethiopia due to rapid scale-up of malaria prevention and treatment.* Malar J, 2009. **8**: p. 14.
23. Amin, A.A. and G.O. Kokwaro, *Antimalarial drug quality in Africa.* J Clin Pharm Ther, 2007. **32**(5): p. 429-40.
24. Okiro, E.A., et al., *The decline in paediatric malaria admissions on the coast of Kenya.* Malar J, 2007. **6**: p. 151.
25. Abdulla, S., et al., *Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial.* Lancet, 2008. **372**(9652): p. 1819-27.
26. Wasunna, B., et al., *Why don't health workers prescribe ACT? A qualitative study of factors affecting the prescription of artemether-lumefantrine.* Malar J, 2008. **7**: p. 29.
27. Kangwana, B.B., et al., *Malaria drug shortages in Kenya: a major failure to provide access to effective treatment.* Am J Trop Med Hyg, 2009.**80**(5):737-8.
28. Wiseman, V., et al., *Determinants of provider choice for malaria treatment: experiences from The Gambia.* Soc Sci Med, 2008. **67**(4): 487-96.
29. Abuya, T.O. *Use of over-the-counter malaria medicines in children and adults in three districts in Kenya: implications for private medicine retailer interventions.* Malar J, 2007. **6**: 57.
30. Dodoo, A.N., et al., *Pattern of drug utilization for treatment of uncomplicated malaria in urban Ghana following national treatment policy change to artemisinin-combination therapy.* Malar J, 2009. **8**: p. 2.
31. Ansah, E.K., et al., *Effect of removing direct payment for health care on utilisation and health outcomes in Ghanaian children: a randomised controlled trial.* PLoS Med, 2009. **6**(1): p. e1000007.
32. Ouma, P.O., et al., *The effect of health care worker training on the use of intermittent preventive treatment for malaria in pregnancy in rural western Kenya.* Trop Med Int Health, 2007. **12**(8): p. 953-61.
33. Staedke, S.G., et al., *Home management of malaria with artemether-lumefantrine compared with standard care in urban Ugandan children: a randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1623-31.
34. Barnes, K.I., et al., *Increased gametocytemia after treatment: an early parasitological indicator of emerging sulfadoxine-pyrimethamine resistance in falciparum malaria.* J Infect Dis, 2008. **197**(11): p. 1605-13.
35. Hamer, D.H., et al., *Improved diagnostic testing and malaria treatment practices in Zambia.* Jama, 2007. **297**(20): p. 2227-31.
36. Wongsrichanalai, C., et al., *A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT).* Am J Trop Med Hyg, 2007. **77**(6 Suppl): p. 119-27.
37. WHO, *Effective drug regulation: what can countries do?* 1999, World Health Organization: Geneva. p. 1-53.
38. Reyburn, H., et al., *Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study.* Bmj, 2004. **329**(7476): p. 1212.
39. MCA, *Towards safe medicines. A guide to the control of safety, quality and efficacy of human medicines in the United Kingdom. Revised edition.* 1997, Medicines Control Agency (MCA): London. :1-93.
40. Penn, R.G., *The state control of medicines: the first 3000 years.* Br J Clin Pharmacol, 1979. **8**(4): 293-305.
41. Shah, R.R., *Thalidomide, drug safety and early drug regulation in the UK.* Adverse Drug React Toxicol Rev, 2001. **20**(4): 199-255.
42. Bukirwa, H., et al., *Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Uganda: community perceptions and suggestions for reporting adverse events.* Trop Med Int Health, 2008. **13**(9):1143-52.